

Érvényesség: ~~Érvénytelen díjfizetés hiánya miatt~~

5 - (3)

E5279

Bejelentés ügyszáma: P8202797
Közzétételi szám: 31706
Lajstromszám: 19147
NSZO: C07D-249/14; A61K-031/41

Bejelentés napja: 19820901
Közzététel napja: 19840528
Megadás meghirdetés: 19870227

(3)

Magyar cím:

Eljárás új, acil zett 1,2,4-triazol-származékok előállítására

Angol cím:

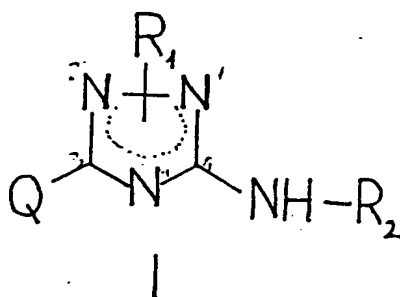
PROCESS FOR PRODUCING NEW ACYLIZED 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES

Bejelentő:

Gyógyszerkutató Intézet, Budapest, HU

Feltaláló:

dr. Horváth István, Budapest, HU
dr. Láng Tibor, Budapest, HU
dr. Pongó László, Budapest, HU
dr. Reiter József, Budapest, HU
dr. Somorai Tamás, Budapest, HU
dr. Szilágyi Géza, Budapest, HU
dr. Toldy Lajos, Budapest, HU



Kivonat:

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, új, a vírusok szaporodását gátló, acilezett 1,2,4-triazol-származékok és gyógyászati lag alkalmazható sóik előállítására, mely képletben

R1 és R2 egyike hidrogénatom, másika -COR3 általános képletű csoport, ahol R3 jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicssoporttal, egy rövidszénláncú alkil-, alkil-tio- vagy alkanoiloxi-csoporttal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluorometilcsoporttal vagy egy orthohelyzetű -COR5 általános képletű csoporttal - melyben R5 jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport - helyettesített fenil-csoport, mimellett ha R1 -COR3 általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű,

Q jelentése -SR4 csoport, ahol

R4 jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy

amennyiben R2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltio-csoport, R1 jelentése csak 1-(4-metoxi-benzoil)-csoporttól eltérő lehet, továbbá

amennyiben R2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, R1 jelentése csak hidroxil- vagy olyan -COR5 általános képletű csoporttal helyettesített benzoilcsoporttól eltérő lehet, melyben R5 jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá ha R1 jelentése hidrogénatom, R2 csak alkanoiloxibenzoil-csoporttól eltérő lehet.

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11)

(13)

191 475B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
C 07 D 249/14;
A 61 K 31/41

(21) (2797/82)

(22) A bejelentés napja: 82. 09. 01.

Módosítási elsőbbsége: 85. 01. 21.

(41) (42) Közzététel napja: 84. 05. 28.

(45) A leírás megjelent: 88. 12. 20.

Feltaláló(k): (72)

dr. Horváth István, orvos, 30 %, dr. Láng Tibor, vegyészmérnök, 10 %, dr. Pongó László, vegyészmérnök, 11 %, dr. Reiter József, vegyész, 19 %, dr. Somorai Tamás, 10 %, dr. Szilágyi Géza, 10 %, dr. Toldy Lajos, 10 %, vegyészek, Budapest

Szabadalmas: (73)

Gyógyszerkutató Intézet, Közös Vállalat, Budapest

(54)

ELJÁRÁS ÚJ, ACILEZETT 1,2,4-TRIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

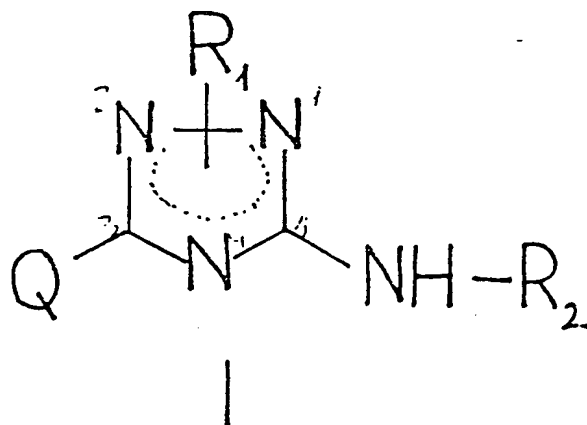
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új, a vírusok szaporodását gátló, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászati lag alkalmazható sóik előállítására, mely képletben

R_1 és R_2 egyike hidrogénatom, másika —COR₃ általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicsopottal, egy rövidszénláncú alkil-, alkiltio- vagy alkanoiloxi-csoporttal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluormetilcsoporttal vagy egy ortohelyzetű —COR₃ általános képletű csoporttal — melyben R_3 jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport — helyettesített fenil-csoport, mimellett ha R_1 —COR₃ általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű,

Q jelentése —SR₄ csoport, ahol

R_4 jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy amennyiben R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltio-csoport, R_1 jelentése csak 1 - (4 - metoxi - benzoil) - csoporttól eltérő lehet, továbbá



amennyiben R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, R_1 jelentése csak hidroxil- vagy olyan —COR₃ általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoporttól eltérő lehet, melyben R_3 jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá ha R_1 jelentése hidrogénatom, R_2 csak alkanoiloxibenzoil-csoporttól eltérő lehet.

A találmány az I általános képletű acilezett 1,2,4-triazol - származékok és gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására vonatkozik, mely képletben

R_1 és R_2 egyike hidrogénatom, másika $-\text{COR}_3$ általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicsoporthal, egy rövidszénláncú alkil-, alkiltio- vagy alkanoiloxi-csoporttal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluormetil-csoporttal vagy egy orthohelyzetű $-\text{COR}_3$ általános képletű csoporttal, melyben R_3 jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport, helyettesített fenil-csoport, mimellett ha $R_1 - \text{COR}_3$ általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű.

Q jelentése $-\text{SR}_4$ csoport, ahol

R_4 jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy amennyiben R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltio-csoport, R_1 jelentése csak 1 - (4 - metoxi - benzoil) - csoporttól eltérő lehet, továbbá amennyiben R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, R_1 jelentése csak hidroxil- vagy olyan $-\text{COR}_3$ általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoporttól eltérő lehet, melyben R_3 jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá ha R_1 jelentése hidrogénatom, R_2 csak alkanoil-oxibenzoil-csoporttól eltérő lehet.

A találmány felelel az I általános képletű vegyületek összes lehetsége tautomer formáját, valamint ezek keverékét is.

Az I általános képletnek megfelelő vegyületek közül az irodalom az igényelt oltalmi kör alá nem tartozó azon vegyületet ismerteti, ahol R_1 jelentése 1-(4-metoxi-benzoil)-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltiocsoport (113 362 sz. NDK-beli szabadalmi leírás), hatástani vizsgálatról azonban nem számolnak be.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás az I általános képletű új, acilezett 1,2,4-triazol - származékok és gyógyászatiilag alkalmazható sóik előállítására - ahol R_1 , R_2 és Q jelentése a fenti - amely abban áll, hogy

a) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén - ahol R_1 jelentése $-\text{COR}_3$ általános képletű csoport, melyben R_3 jelentése a fenti, R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti - valamely II általános képletű vegyületet - ahol Q jelentése a fenti - közömbös oldószerrel készített oldatában egy szerves savmegkötő szer jelenlétében vagy magában a szerves savmegkötő szer oldatában szobahőfok alatti hőmérsékleten valamely III általános vegyülettel - ahol R_3 jelentése a fenti és X jelentése halogénatom - reagáltatunk, majd kívánt esetben azon I általános képletű vegyületek előállítása céljából - ahol R_1 jelentése hidrogénatom, R_2 jelentése $-\text{COR}_3$ általános képletű csoport, melyben R_3 hidroxil - fenil - csoportot jelent vagy jelentése a fenti - kivéve az alkanoiloxi-fenil csoportot - és Q jelentése a fenti - valamely előző módon előállított I általános képletű vegyületet ömlesztéssel vagy közömbös oldószerben való melegítés-

sel termikusan rendezünk, miközben az R_3 alkanoil-oxifenil - csoport hidroxifenil - csoporttá alakul vagy

b) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén - ahol R_1 jelentése hidrogénatom, Q jelentése a fenti és R_2 jelentése egy orthohelyzetű $-\text{COR}_3$ általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoport, melyben R_3 jelentése a fenti - valamely IV általános képletű vegyület - ahol Q jelentése a fenti - imidgyűrűjét 0 és 40 °C közötti hőmérsékleten egy R_3 csoportot tartalmazó bázikus reagens jelenlétében felnyitjuk, és kívánt esetben egy a) vagy b) eljárással kapott termékből gyógyászatiilag alkalmazható savval savaddíciós söt képzünk.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületek kiindulási anyagait képező II általános képletű vegyületek, ahol Q jelentése a fenti, az irodalomból többnyire ismertek vagy ismert módszerekkel előállíthatók [lásd pl. Chem. Ber. 54, 2089 (1921); Arch. Pharm. 308, 189 (1925); J. Chem. Soc. 1961, 5137].

A III általános képletű vegyületek ismert savkloridok. A IV általános képletű vegyületek az ismert II általános képletű vegyületekből - ahol Q jelentése a fenti - ftálsavanhidriddel, egyszerű összeomlesztéssel szintetizálhatók.

A találmány szerinti a) eljárás-változat egy előnyös foganatosítási módja szerint 1 mól II általános képletű vegyület - ahol Q jelentése a fenti - valamely szerves aprotikus oldószerrel készített oldatához 1 - 1,8 mól szerves bázis, előnyösen piridin, trietilamin vagy γ -pikolin jelenlétében - 50 °C és + 20 °C, előnyösen - 30 °C és + 5 °C közötti hőmérsékleten 1 - 1,8 mól, előnyösen 1 - 1,2 mól III általános képletű vegyületet - ahol R_3 jelentése a fenti, X jelentése halogénatom - adagolunk, majd a reakció lejátszódása után a keletkező I általános képletű vegyületet - ahol R_1 jelentése $-\text{COR}_3$ csoport, ahol R_3 jelentése a fenti, R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti - önmagában ismert módon kinyerjük.

A találmány szerinti a) eljárás-változat egy másik előnyös kivitelezési módja szerint a reakciónál oldószerként magát a szerves bázist, előnyösen piridint alkalmazzuk, melyből a kiindulási II általános képletű vegyületre 1 - 15, előnyösen 5 - 10 súlyrészt használunk.

A találmány szerinti a) eljárás-változat további előnyös foganatosítási módja szerint valamely, a fenti módon előállított, olyan I általános képletű vegyületet, ahol R_1 és Q jelentése a fenti és R_2 jelentése hidrogénatom, az olvadáspontja és 250 °C között, előnyösen 10 - 20 °C-kal az olvadáspontja fölött 10 - 300 percen át, előnyösen 10 - 60 percen át, ömlesztünk vagy valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben, előnyösen etanolban, propanolban, butanolban, dimetilformamidban, klórbenzolban vagy diklóretánban, 30 - 300 percig, előnyösen 30 - 90 percig, forralunk, majd a kapott I általános képletű vegyületet - ahol R_1 jelentése hidrogénatom, R_2 és Q jelentése a fenti - önmagában ismert módon izoláljuk.

A találmány szerinti b) eljárás-változat egy előnyös foganatosítási módja szerint valamely IV általános képletű vegyületet - ahol Q jelentése a fenti - egy alkálifém-hidroxid, előnyösen nátrium- vagy kálium-

hidroxid I – 50 %-os oldatához a ..., majd oldódás után a termékként keletkező I általános képletű vegyületet, ahol R₁ jelentése hidrogénatom, Q jelentése a fenti, és R₂ jelentése 2 - karboxi - benzoil - csoport – savanyítás után önmagában ismert módon izoláljuk.

A találmány szerinti b) eljárásváltozat egy másik előnyös fogatosítási módja szerint, valamely IV általános képletű vegyülethez – ahol Q jelentése a fenti – valamely rövidszénláncú alkohol alkálifém-sóját (célszerűen nátriummetilátot vagy nátriumetilátot) adjuk, 0–40 °C-on, előnyösen 5–20 °C-on, majd oldódás után a termékként keletkező I általános képletű vegyületet – ahol R₁ jelentése hidrogénatom, Q jelentése a fenti és R₂ jelentése 2 - karbalkoxi - benzoil-csoport – semlegesítés után önmagában ismert módon izoláljuk.

A találmány szerinti b) eljárásváltozat egy további előnyös fogatosítási módja szerint, valamely IV általános képletű vegyülethez – ahol Q jelentése a fenti – valamely rövid-szénláncú alkil-amin, előnyösen metilamin vagy ammónia alkoholos vagy vizes oldatát adjuk 10–30 °C-on, majd a termékként keletkező I általános képletű vegyületet – ahol R₁ jelentése hidrogénatom, Q jelentése a fenti és R₂ jelentése 2-helyettesített vagy helyettesítetlen karbamoil - benzoil - csoport – önmagában ismert módon izoláljuk.

Az a) vagy b) eljárással kapott I általános képletű vegyületből kívánt esetben éterben vagy rövidszénláncú alkoholban gyógyászati felhasználható szerves vagy szervetlen savval savaddíciós sót képezhetünk, mely hűtésre kiválik az oldatból.

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított új I általános képletű vegyületek értékes gyógyászati, nevezetesen víruszaporodást gátló (antivirális) hatékonysággal rendelkeznek, ugyanakkor toxicitásuk csekély. Például a 3 - metiltio - 5 - (2 - metil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol patkányon per os mért LD₅₀ értéke 3200 mg/kg. A találmány szerinti vegyületek antivirális hatékonyságát az alábbi vegyületek példáján szemléltetjük:

- 3 - metiltio - 5 - (2 - bróm - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (32. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - nitro - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (40. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - metil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (42. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - klór - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (46. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - metiltio - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (47. példa)
- 3 - etiltio - 5 - (2 - metil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (48. példa)

A vegyületek víruszaporodást gátló (antivirális) hatásának vizsgálata két lépésben történt. Először felvettük a vegyületek sejtoxicitásának dózis-hatás-görbét, majd a 0 %-os toxikus mennyiséget tartalmazó sejtenyészetekben meghatároztuk a víruszaporodás-gátlás mértékét.

1. A vegyületek sejtoxicitását HeLa és RK-13 sejtkultúrában határoztuk meg a sejtekben lévő fehérje

mennyiségi ... alapján [Horváth, S.: Cytotoxicity of drugs and diverse chemical agents to cell cultures, Toxicology, 16, 59 (1980)]. A dózis-hatás-görbe adataiból meghatároztuk a vegyületek 50 %-os cytotoxikus koncentrációját (CT₅₀), azt a koncentrációt, melyben a sejtek szaporodását 50 %-ban gátolják.

Ugyancsak meghatározható a dózis-hatás-görbe adataiból az a legmagasabb koncentráció, amelyben a vegyületek – a kontroll kultúrákhoz viszonyítva – egyáltalán nem gátolják a sejtek szaporodását (0 %-os cytotoxikus koncentráció, CT₀). Az egyszerűség kedvéért a táblázatban ezen értékek logaritmusát adjuk meg (például log CT₀ = 1 10 µg/ml koncentrációt jelent). Az I. táblázatban – két sejtkultúrán mérve – megadjuk a fenti vegyületek cytotoxicitását.

I. táblázat

| Példa szám | Cytotoxicitás (log µ/ml) | | | |
|------------|--------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | HeLa | | RK-13 | |
| | CT ₅₀ | CT ₀ | CT ₅₀ | CT ₀ |
| 32 | 2,1 | 1,6 | 1,9 | 1,4 |
| 40 | 1,6 | 1,0 | 1,8 | 1,2 |
| 42 | 2,0 | 1,6 | 1,9 | 1,1 |
| 46 | 1,7 | 0,9 | 1,9 | 1,2 |
| 47 | 1,9 | 1,3 | 1,7 | 1,2 |
| 48 | 1,7 | 0,9 | | |

2. Víruszaporodás-gátlás vizsgálata: Egy vegyület akkor tekinthető antivirális hatékonyságúnak, ha már a 0 %-os cytotoxikus koncentrációban (CT₀) képes jelentős mértékben gátolni a vírusok szaporodását. A víruszaporodás-gátlás mértékét a vírus titerének (TCID₅₀) a kontrollhoz viszonyított csökkenésével fejezzük ki. Ha a csökkenés több nagyságrendbeli akkor a TCID₅₀ értékek hányadosa néhány logaritmus egységnek adódik.

A víruszaporodás-gátlási vizsgálatoknál a következő vírustörzseket használtuk: Herpes simplex-vírus 1-es típus, adeno-vírus 5-ös típus, rubeola-vírus (Judit törzs) és influenza-vírus AO (PR8). A herpesvírus mennyiségi mérésre a HeLa, az adenovírus esetében a Hep-2, a rubeolavírus-munkáknál az RK-13 sejtenyészeteket használtuk. Az influenzavírus fertőzőképességének mérésére a korioallantoiszhártyadarabkákat tartalmazó forgódobos módszert alkalmaztuk [Horváth S.: A new and sensitive method of the rolling drum type for influenzavírus titration. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 1, 481 (1954)].

A vírusok mennyiségi mérésénél a 10-szeres hígításban készített vírushígításokból 4-4 paralell sejtenyészetet fertőztünk. A sejtenyészetek tápfolyadék a vizsgált anyagok CT₀ koncentrációit tartalmazta. A megfőelő inkubációs idő után a vírusok sejtekre kifejtett pusztító (az influenzavírus esetében a hemagglutináció) hatása alapján Reed – Muench szerint [L. Reed, H. Muench: Amer. J. Hyg. 27, 493 (1938) számoltuk a vírusok fertőző titerét (TCID₅₀). A kontroll és a vizsgálati anyagot tartalmazó csoport TCID₅₀ titeri logaritmusának különbségével fejeztük ki a víruszaporodás-gátlás mértékét.

A II. táblázatból látható, hogy a megadott vegyületek igen jelentősen gátolják a rubeolavírus szaporodását, mivel a kontroll és a vizsgált vegyületet tartalmazó sejtenyészetek log TCID₅₀ értékei közti különbség a 40. példa kivételével 5–7 logaritmusnak adódott. Az irodalomban ismert egyéb, vírusokkal szembeni hatóanyagoknál ez az érték csupán 3–4 logaritmusegység (kizárólag rubeolavírussal szembeni hatóanyag nem ismeretes).

II. táblázat

Rubeolavírus szaporodásának gátlása CT₀ koncentrációban

| Példa szám | Log TCID ₅₀ |
|------------|------------------------|
| 32 | ≥ 6,8 |
| 40 | 3,0 |
| 42 | ≥ 6,8 |
| 46 | ≥ 5,3 |
| 47 | ≥ 5,3 |
| 48 | ≥ 6,0 |

A találmány szerinti eljárást – az oltalmi kör korlátozása nélkül – az alábbi példákkal részletesen ismertettjük:

1. példa

1-(4-Klór-benzoil)-3-metiltio-5-amino-1H-1,2,4-triazol

7,8 g 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol 200 ml dioxánnal készített oldatához 4,7 g piridint adunk, majd az elegyhez – 5 °C-on 10,8 g 4 - klór - benzoilkloridot csepegtetünk. Ezt követően a reakcióelegyet előbb 1 órán át – 5 °C-on, majd további 1 órán át szobahőfokon keverjük, vízhűtés mellett 100 ml vizet adunk hozzá és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázist vízzel mosva, szárítva, majd szárazra párolva 13,46 g (83,5 %) 1 - (4 - klór - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazolt kapunk, melynek olvadáspontja 175–177 °C (alkoholos forralás után).

A fenti példában ismertetett eljárással előállított további I általános képletű vegyületeket a III. számú táblázat tartalmazza.

III. táblázat

| 5 | A példa sor-száma | 1-(X-benzoil)-3-(Y-tio)-5-amino-1H-1,2,4-triazol | | Olvadás-pont °C |
|----|-------------------|--|----------------|-----------------|
| | | X | Y | |
| 10 | 2. | 2-klór | metil | 164–166 |
| | 3. | H | metil | 150–152 |
| | 4. | 2-acetoxi | metil | 138–140 |
| 15 | 5. | 2-karbo-metoxi | metil | 207–210 |
| | 6. | 3,4-di-metoxi | metil | 175–176 |
| | 7. | 3,4,5-tri-metoxi | metil | 154–156 |
| 20 | 8. | H | benzil | 135–137 |
| | 9. | 3-klór | metil | 157–158 |
| | 10. | 2-fluor | metil | 157–159 |
| 25 | 11. | 2-jód | metil | 160–161 |
| | 12. | 4-jód | metil | 187–189 |
| | 13. | 3-trifluor-metil | metil | 157–158 |
| 30 | 14. | 2,6-diklór | metil | 201–203 |
| | 15. | 2,4-diklór | metil | 181–182 |
| | 16. | 2,5-diklór | metil | 175–177 |
| 35 | 17. | 2-metoxi | metil | 145–148 |
| | 18. | 2-nitro | metil | 226–229 |
| | 19. | 4-nitro | metil | 220–221 |
| 40 | 20. | 2-klór | butil | 111–112 |
| | 21. | 2-klór | 4-nitro-benzil | 168–170 |
| | 22. | 2-azido | metil | 156–158 |
| 45 | 23. | 4-azido | metil | 183–185 |
| | 24. | 2-klór | benzil | 147–149 |
| | 25. | 2-metiltio | metil | 175–178 |

26. példa

3-Metiltio-5-(2-klór-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol

A. módszer.

2,7 g, a 2. példa szerint előállított 1 - (2 - klór - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazolt oldószer nélkül 220–230 °C hőmérsékletű olajfürdőn 30 percen keresztül melegítünk. Lehűlés után a dermedéket dioxánból kristályosítva 1,9 g (70 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - klór - benzoil - amino) - 1,2,4 - triazolhoz jutunk, melynek olvadáspontja 214–216 °C.

B. módszer.

1 g, a 2. példa szerint előállított 1 - (2 - klór - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol 10 ml klórbenzollal készült oldatát 1 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet szárazra pároljuk, majd a maradékot dioxánból átkristályosítjuk. Hozam: 0,67 g (67 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - klór - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol, op.: 214–216 °C.

A 26. példa A. módszere szerinti eljárással előállított további I általános képletű vegyületeket a IV. táblázat tartalmazza.

IV. táblázat

| A példa sor- száma | Y | 3-(Y-tio)-5-(X-benzoil- amino)-1H-1,2,4-triazol | X | Olvasás pont °C |
|-----------------------------|--------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| 27. | metil | | 4-klór | 264–266 |
| 28. | metil | | H | 229–231 |
| 29. | metil | | 3,4-di- metoxi | 219–221 |
| 30. | metil | | 3-klór | 229–230 |
| 31. | metil | | 2-fluor | 207–209 |
| 32. | metil | | 2-bróm | 204–206 |
| 33. | metil | | 3-tri- fluorometil | 230–231 |
| 34. | metil | | 4-jód | 290–293 |
| 35. | metil | | 2-jód | 201–204 |
| 36. | metil | | 2,4-diklór | 227–229 |
| 37. | metil | | 2,5-diklór | 252–254 |
| 38. | metil | | 2,6-diklór | 269–271 |
| 39. | metil | | 2-metoxi | 206–208 |
| 40. | metil | | 2-nitro | 259–262 |
| 41. | metil | | 4-nitro | 283–285 |
| 42. | metil | | 2-metil | 208–210 |
| 43. | butil | | 2-klór | 148–150 |
| 44. | 4-nitro- benzil | | 2-klór | 266–269 |
| 45. | benzil | | 2-klór | 196–197 |
| 46. | metil | | 2-klór | 214–216 |
| 47. | metil | | 2-metiltio | 248–250 |
| 48. | etil | | 2-metil | 156–158 |

49. példa

3-Metiltio-5-(2-hidroxi-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol

0,5 g, a 4. példa szerint előállított, 1 - (2 - acetoxi - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazolt oldószer nélkül 220–230 °C hőmérsékletű olajfürdőn 30 percen keresztül melegítünk. Lehűlés után a dermedéket alkohollal fölforralva 0,15 g (35 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - hidroxi - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazolhoz jutunk, melynek olvadáspontja 306–309 °C.

50. példa

3-Metiltio-5-(2-karboxi-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol

a) lépés: 3 - Metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazol:

2,6 g 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol és 3,1 g ftálsavanhidrid keverékét 180–200 °C hőmérsékletű olajfürdőn 1 órán át ömlesztjük. A kapott terméket 5 ml dimetilformamidból átkristályosítva 4,3 g (80,1 %) 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolhoz jutunk, melynek olvadáspontja 264–266 °C.

b) lépés: 3 - Metiltio - 5 - (2 - karboxi - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol:

5

0,6 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolhoz 30 ml 1 %-os nátriumhidroxid-oldat adunk, és a reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A kapott oldatot hűtés közben pH = 3–5-re savanyítjuk, a kivált terméket leszűrjük és vízzel mossuk. Ily módon 0,52 g (74,8 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - karboxi - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazolt kapunk, op.: 195–197 °C.

10

51. példa

3-Metiltio-5-(2-metoxikarbonil-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol

15

30 ml nátriummetilát-oldathoz (0,23 g fémnátriumból készítve) 1,3 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolt adunk be keverés közben 30 perc alatt majd a reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. 1 N sósavval történő semlegesítés után a metanolt vákuumban eltávolítjuk, a nátriumkloridot kiszűrjük miután a maradékot 5 ml dioxánnal eldolgoltuk. A dioxános oldatból 0,8 g (53 %) 3 - metiltio - 5 - [(2 - metoxikarbonil - benzoil) - amino] - 1H - 1,2,4 - triazolt nyerünk, op.: 160 °C.

20

52. példa

30

3-Metiltio-5-[(2-karbamoil-benzoil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

35

1,3 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolt 10 perc alatt keverés közben 30 ml 10 %-os alkoholos ammónia-oldathoz adagolunk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, a csapadékot szűrjük, alkohollal mossuk és szárítjuk. Hozam: 0,75 g (54 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - karbamoil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol, op.: 165–169 °C.

40

53. példa

3-Metiltio-5-(2-metilkarbamoil-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol

45

1,3 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazol, 26 ml alkohol és 5 ml 33 %-os alkoholos metilamin elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. A csapadékot szűrjük, alkohollal mossuk és szárítjuk. Hozam: 0,85 g (58 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - metil - karbamoil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol, op.: 171–173 °C.

50

55

54. példa

3-Metiltio-5-(2-metil-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol-hidroklorid

60

1 g 3 - metiltio - 5 - (2 - metil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazolt (a 42. példa terméke) feloldunk 500 ml vízmentes éterben és hűtés közben 10 ml 10 %-os etanolos sósavat adunk hozzá. Kivált csapadékot szűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk. 0,4 g sósavas sót kapunk, mely 206–207 °C-on olvad.

65

triazol

17,5 g (0,14 mól) 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol, 14 g (0,18 mól) piridin és 150 ml dioxán elegyéhez 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten keverés közben 31,2 g (0,2 mól) 2 - metil - benzoilkloridnak 50 ml dioxánban készült oldatát csepegtetjük be 30 perc alatt. A reakcióelegyet fél órán át e hőmérsékleten, majd 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 600 ml vízbe öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Hozam: 32,8 g (98 %), op.: 154 - 6 °C (alkoholból).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű új, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, mely képletben

R_1 és R_2 egyike hidrogénatom, másika $-COR_3$ általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicsoporthal, egy rövidszénláncú alkil- vagy alkanoiloxicsoporthal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluorometilcsoporttal vagy egy orto-helyzetű $-COR_3$ általános képletű csoporttal - melyben R_3 jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport - helyettesített fenil-csoport, mimellett, ha R_1 $-COR_3$ általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű,

Q jelentése $-SR_4$ csoport, ahol

R_4 jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy

amennyiben R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltio-csoport, R_1 jelentése csak 1 - (4 - metoxi - benzoil) - csoporttól eltérő lehet, továbbá amennyiben R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, R_1 jelentése csak hidroxil- vagy olyan $-COR_3$ általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoporttól eltérő lehet, melyben R_3 jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá, ha R_1 hidrogénatom, R_2 csak alkanoiloxi - benzoil - csoporttól eltérő lehet, *azzal jellemezve*, hogy

a) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol R_1 jelentése $-COR_3$ általános képletű csoport, melyben R_3 jelentése a fenti, R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, valamely II általános képletű vegyületet - ahol Q jelentése a fenti - közömbös oldószerrel készített oldatában egy szerves savmegkötőszer jelenlétében vagy magában a szerves savmegkötőszer oldatában szobahőfok alatti hőmérsékleten valamely III általános képletű vegyülettel - ahol R_3 jelentése a fenti és X jelentése halogénatom - reagáltatunk, majd kívánt esetben

azon I általános képletű vegyületek előállítása céljából, ahol R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése $-COR_3$ általános képletű csoport, melyben R_3 hidroxifenil csoportot jelent vagy jelentése a fenti - kivéve az alkanoiloxi - fenil - csoportot -, és Q jelentése a fenti, valamely előző módon előállított I általános képletű vegyületet - ahol R_1 jelentése $-COR_3$ általános képletű csoport, melyben R_3 jelentése a tárgyi

kör szerinti, R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti - ömlesztéssel vagy közömbös oldószerben való melegítéssel termikusan átrendezünk, miközben az R_3 alkanoiloxi - fenil - csoport hidroxil - fenil - csoporttá alakul vagy

b) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, Q jelentése a tárgyi körben megadott és R_2 jelentése egy orto-helyzetű $-COR_3$ általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoport, melyben R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, valamely IV általános képletű vegyület - ahol Q jelentése a fenti - imidgyűrűjét 0 és 40 °C közötti hőmérsékleten egy R_3 csoportot tartalmazó bázikus reagens jelenlétében felnyitjuk és kívánt esetben egy a) vagy b) eljárással kapott termékből savaddíciós sót képzünk.

(Elsőbbsége: 1982. 09. 01.)

2. Eljárás az I általános képletű új, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, mely képletben

R_1 és R_2 egyike hidrogénatom, másika $-COR_3$ általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése egy rövidszénláncú alkilcsoporttal helyettesített fenil-csoport, mimellett ha R_1 $-COR_3$ általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű

Q jelentése $-SR_4$ csoport, ahol

R_4 jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport,

azzal jellemezve, hogy

azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol R_1 jelentése $-COR_3$ általános képletű csoport, melyben R_3 jelentése a fenti, R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, valamely II általános képletű vegyületet - ahol Q jelentése a fenti - közömbös oldószerrel készített oldatában egy szerves savmegkötőszer jelenlétében vagy magában a szerves savmegkötőszer oldatában szobahőfok alatti hőmérsékleten valamely III általános képletű vegyülettel - ahol R_3 jelentése a fenti és X jelentése halogénatom - reagáltatunk, majd kívánt esetben

azon I általános képletű vegyületek előállítása céljából, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, R_2 jelentése $-COR_3$ általános képletű csoport, melyben R_3 jelentése a fenti, és Q jelentése a fenti, valamely előző módon előállított I általános képletű vegyületet - ahol R_1 jelentése $-COR_3$ általános képletű csoport, melyben R_3 jelentése a fenti, R_2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti - ömlesztéssel vagy közömbös oldószerben való melegítéssel termikusan átrendezünk és kívánt esetben gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sót képzünk.

(Elsőbbsége: 1985. 01. 21.)

3. Eljárás antivirális hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2. igénypont szerint előállított egy vagy több I általános képletű vegyületet - ahol R_1 , R_2 és Q jelentése a 2. igénypontban megadott - vagy valamely gyógyászatilag elfogadható savval készült sóját a gyógyszerkészítésnél szokásos oldó-, vívő-, hígító és /vagy egyéb segédanyagok felhasználásával gyógyszerre alakítunk.

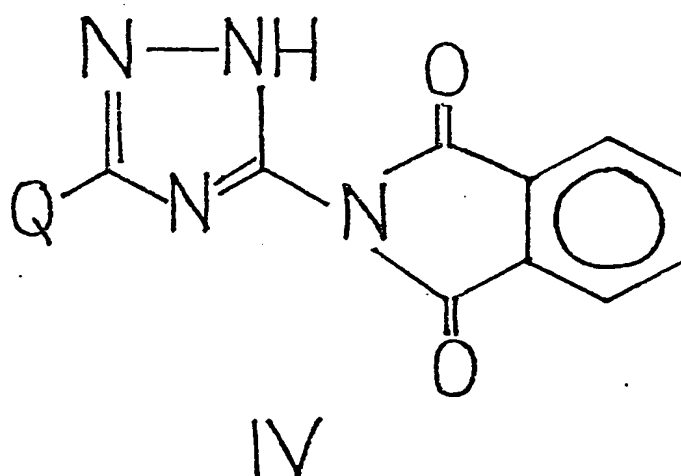
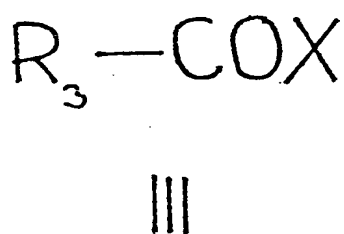
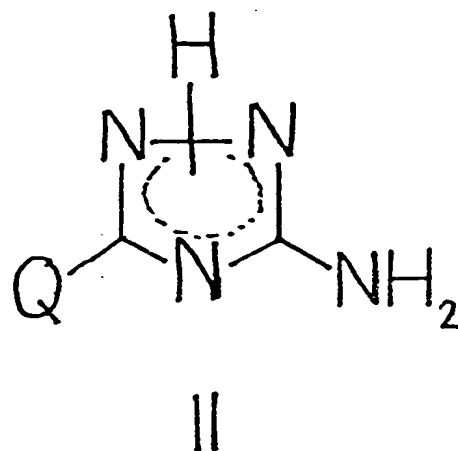
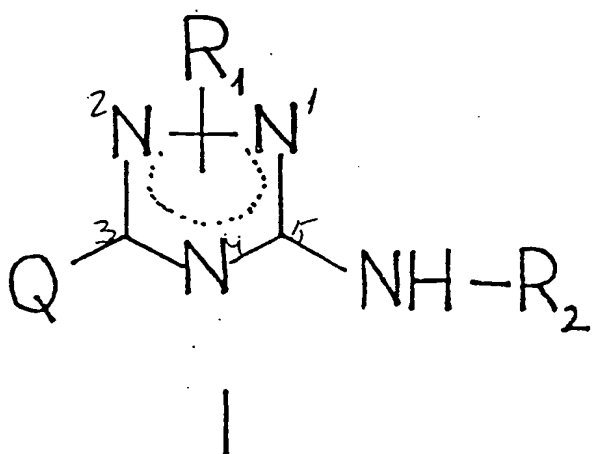
(Elsőbbsége: 1985. 01. 21.)

4. Eljárás antivirális hatású gyógyszerkészítmények

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított egy vagy több általános képletű vegyületet – ahol R_1 , R_2 és Q jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy valamely gyógyászatilag

elfogadhatóval készült sóját a gyógyszerkészítésnél szokásos oldó-, vivő-, hígító és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával gyógyszerre alakítunk. (Elsőbbsége: 1982. 09. 01.)

1 db rajz



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Illmer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet